Ueber einige

Derivate der Cinchoninsäure.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Emil Lossow
aus Glauchau.

München.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Lossen.
1900.

Ueber einige

Derivate der Cinchoninsäure.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

vorgelegt von

Emil Lossow
aus Glauchau.

München.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Lossen.
1900.

Meinen lieben Eltern

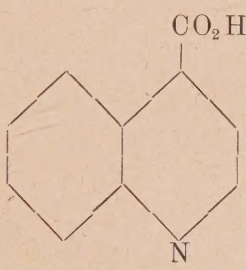
in Dankbarkeit gewidmet.

Vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Oktober 1898 bis Februar 1900 im chemischen Laboratorium der Universität München ausgeführt.

Es möge mir an dieser Stelle gestattet sein, Herrn Professor Dr. Koenigs, auf dessen Anregung und unter dessen liebenswürdiger Anleitung diese Arbeit entstanden ist, sowie meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Professor Dr. v. Baeyer, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Verlauf von Substitutionen in der Chinolinreihe.

Die Cinchoninsäure entsteht bei der Oxydation des Cinchonins durch Chromsäure, oder auch durch Oxydation des Lepidins, des γ-Methylchinolins. Sie ist eine Carbonsäure des Chinolins,



und zwar enthält sie das Carboxyl an dem γ-Kohlenstoffatom im Pyridinkern. Der Besprechung der von mir dargestellten Derivate der Cinchoninsäure möchte ich einige allgemeine Bemerkungen vorausschicken über den Verlauf von Substitutionen beim Chinolin.

Claus[1]) hat diese Verhältnisse beim Chinolin eingehend studiert. Regelmässigkeiten sind beim Chinolin weit weniger zu beobachten, als beim Benzol oder beim Naphtalin und deshalb lassen sich allgemeine Gesetze, nach denen Substitutionen erfolgen, nur schwierig aufstellen. Es folgen z. B. die Nitro- und die Sulfogruppe, die doch von stark negativem Charakter sind, unter sonst gleichen Umständen ganz

[1]) Journ. prakt. Chem. 48, 135 ff.

anderen Gesetzmässigkeiten als die Halogene, und selbst bei diesen bestehen unter manchen Verhältnissen bedeutende Unterschiede von einander. So treten Sulfo- und Nitrogruppe nur in den Benzolkern des Chinolins, dagegen tritt Brom jedesmal erst in den Pyridinring und zwar in γ-Stellung. Es ist aber noch nicht möglich gewesen, das entsprechende γ-Chlorchinolin darzustellen.

Substitutionen in der Chinolinreihe erscheinen bedeutend weniger einfach als bei dem dem Chinolin ähnlichen Naphtalin. So sind beim Chinolin sieben verschiedene Monosubstitutionsprodukte möglich, dagegen beim Naphtalin nur zwei, da infolge der Stellung des Substituenten zum Stickstoff bei Monosubstitutionsprodukten des Chinolins sieben verschiedene Möglichkeiten gegeben sind.

Die mannigfachen Synthesen des Chinolins geben uns ein Mittel, auch Derivate des Chinolins darzustellen, die auf direktem Wege nicht zu erlangen sind. Durch die Synthese von Chinolinderivaten von Skraup [1]) aus Anilinen, Nitrobenzol, Glycerin und Schwefelsäure werden hauptsächlich solche Derivate des Chinolins dargestellt, die im Benzolkern substituiert sind, wobei man durch Anwendung eines substituierten Anilins das entsprechend substituierte Chinolin erhält. Ebenso lassen sich durch v. Baeyers Verfahren [2]) zu Ueberführungen der o-Nitrozimmtsäure und o-Nitrohydrozimmtsäure in Chinolin im Benzolkern substituierte Chinolinderivate darstellen, wenn der Benzolkern der Nitrozimmtsäure noch einen Substituenten enthält. Man erhält im Pyridinkern substituierte Chinolinderivate

[1]) Berichte 14, 1002; 27, 574.
[2]) Ber. 14, 1916; 12, 1320.

nach der Synthese von Friedländer und Göhring[1]) durch Kondensation von ortho-Amidobenzaldehyd mit Aldehyden oder Ketonen. Durch die Synthese des Chinaldins von Doebner und von Miller[2]) (Konden sation von Anilinen mit Aldehyden) erhält man sowohl imBenzolkern wie im Pyridinkern substituierte Chinolin derivate, je nach der Art des angewandten Anilins oder Aldehyds. Der Ort der Substituenten lässt sich bei Derivaten des Chinolins auch durch Abbau leicht bestimmen, indem man die betreffende Verbindung mit Kaliumpermanganat oxydiert. Es wird dabei der Benzolkern zerstört und es entsteht α-β-Pyridindicarbonsäure, wenn er in den Pyridinkern eingetreten war. Die Oxydation verläuft aber nicht in allen Fällen in dieser Weise, z. B. entsteht durch Oxydation von α-Oxychinolin mit Kaliumpermanganat Oxalylanthranilsäure und Isatin.[3]) Salpetersäure und Chromsäure zerstören den Kern nur in einigen Fällen.

Im Gegensatz zu Salpetersäure und Schwefelsäure, die auf den Benzolkern einwirken, greift nascierender Wasserstoff den Pyridinkern an, erst durch energische Reduktion wird der Benzolkern auch hydriert. Die Hydrierung findet beim Chinolin bedeutend leichter statt, wie beim Pyridin, ebenso beim Naphtalin leichter als beim Benzol.

Direkte Substitution findet auch im Pyridinkern statt bei der Kalischmelze von Cinchoninsäure.[4]) Dabei wird das α-Wasserstoffatom durch Hydroxyl ersetzt.

Von Sulfosäuren des Chinolins kennt man, wie

[1]) Ber. 15, 2574; 16, 1833; 25, 1752.
[2]) Ber. 16, 2465.
[3]) Friedländer und Ostermaier, Ber. 15, 332.
[4]) Koenigs, Berichte 12, 99.

oben bemerkt, bis jetzt nur die, welche die Sulfogruppe im Benzolkern haben, ebenso enthalten die Nitroderivate die Nitrogruppe im Benzolkern, während Halogene, die Amido- und die Hydroxylgruppe sowohl in den Benzolkern als auch in den Pyridinkern eintreten können.

Die Sulfosäuren des Chinolins entstehen analog der Benzolsulfosäure und den Naphtalinsulfosäuren durch direktes Behandeln des Chinolins mit Schwefelsäure[1]) oder synthetisch aus den Amidobenzolsulfosäuren. Bei direkter Einwirkung von rauchender Schwefelsäure auf Chinolin entstehen nach Claus[1]) neben einander die ortho- und die ana-Chinolinsulfosäure, wenn man bei 170—180° arbeitet, dagegen entsteht bei 125—130° die meta-Verbindung. Von Georgiewics[2]) erhielt bei 300° die para-Chinolinsulfosäure.

Analog dem Nitrobenzol und den Nitronaphtalinen lassen sich Nitrochinoline darstellen. Koenigs[3]) stellte o-Nitrochinolin durch Einwirkung von Salpeterschwefelsäure auf Chinolin dar, daneben entstand ana-Nitrochinolin. Durch direktes Nitrieren entstehen para-[4]) und meta-[5]) Nitrochinolin nicht, man stellt sie nach Skraups Synthese aus para- und meta-Nitranilin dar.

Hieraus ist ersichtlich, dass bei direkt einwirkenden Agentien, wie Schwefelsäure und Salpetersäure, meist die ortho- und die ana-Stellung im Chinolin besetzt werden.

---

[1]) Journ. f. pr. Ch. 37, 258 ff.
[2]) Monatshefte 8, 577, 639.
[3]) Ber. 12, 449 f.
[4]) La Coste, Ber. 16, 669.
[5]) Claus u. Massau. Journ. pr. Ch. 48, 170.

Von einfach nitrierten Homologen des Chinolins kennt man bis jetzt nur ortho-[1]) und meta-[2] Nitrochinaldin und ein Nitrolepidin.[3]) Die als meta-Nitrochinaldin bezeichnete Verbindung, welche neben der ortho-Verbindung beim Nitrieren und synthetisch aus meta-Nitranilinin entsteht, kann aber auch als ana-Nitrochinaldin angesehen werden. Durch direktes Nitrieren von Carbostyril[4]) und den orto-, meta- und para-Oxychinolinen[5]) entstehen Nitrooxychinoline, die die Nitrogruppe im Benzolkern haben.

Doebner und v. Miller[6]) geben an, durch längeres Kochen von Chinaldin in konzentrierter Salpetersäure eine Nitro-Py-α-chinolincarbonsäure erhalten zu haben, doch ist in dieser die Stellung der Nitrogruppe unbekannt. Durch Nitrierung von Halogenchinolinen hat man Nitrohalogenchinoline erhalten, La Coste und Bodewig[7]) haben ein Nitro-meta-chlorchinolin und ein Nitro-ana-chlorchinolin dargestellt, ebenso haben Claus und Vis[8]) aus meta- und aus ana-Bromchinolin Nitrobromchinolin erhalten.

Wendet man die Bromierungsmethode von Claus und Collischonn[9]) auf ortho- und ana-Nitrochinolin an, so wird beim Erhitzen der durch direkte Bromierung entstehenden bromwasserstoffsauren Nitrochinolindibromide beim ortho-Nitrochinolin die Nitrogruppe eliminiert und es entstehen mehrere gebromte

[1]) Ber. 17, 1699.
[2]) Ber. 17, 1699.
[3]) Ber. 23, 2687.
[4]) Ann. 229, 245.
[5]) Monatsh. 3, 542, 551, 564.
[6]) Ber. 15, 3076.
[7]) Ber. 17, 928; 18, 2941.
[8]) Journ. pr. Ch. 38, 387.
[9]) Ber. 19, 2763.

Produkte, während beim ana-Nitrochinolin das β-Brom-ana-Nitrochinolin entsteht.[1]) Nach derselben Methode erhielten Claus und Schnell[2]) β-Brom-para-Nitrochinolin.

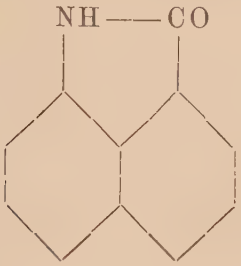
Dinitrochinoline haben dargestellt: La Coste[3]) die ortho-para-Verbindung aus meta-Dinitranilin nach Skraups Synthese, ferner Claus und Kramer[4]) ortho-ana- und ortho-para-Dinitrochinolin als Nebenprodukte beim Nitrieren von Chinolin. Alle Nitroderivate des Chinolins enthalten die Nitrogruppe im Benzolkern, auch die im Laufe dieser Arbeit zu beschreibenden Nitrokörper.

Ein besonderes Interesse haben nun diejenigen Disubstitutionsprodukte des Chinolins, die in der γ- und der ana-Stellung, oder etwa Tetrahydrochinolinderivate, die am Stickstoff und in Orthostellung dazu substituiert sind, bei denen also durch die räumliche Stellung der Substituenten diesen ermöglicht ist, auf einander einzuwirken, ähnlich wie bei der Orthostellung des Benzols. Ist die Orthostellung im Chinolin besetzt, so stört die substituierende Gruppe häufig Additionen an das Stickstoffatom, so addiert ortho-Nitrochinolin kein Jodmethyl, während die ana-Verbindung ein Jodmethylat gibt.[5]) Die Orthostellung, sowie die γ-ana-Stellung beim Chinolin sind mit der Peristellung beim Naphtalin zu vergleichen. Ekstrand[6]) hat durch Nitrieren von Naphtoesäure 1-5- und 1-8 Nitronaphtoesäure erhalten, die beide zu den ent-

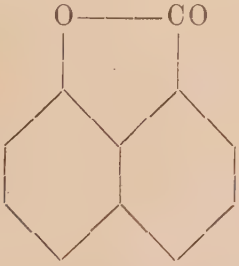
---

[1]) Claus und Setzer, Journ. pr. Ch. 53, 392.
[2]) Journ. pr. Ch. 53, 106.
[3]) Ber. 15, 561.
[4]) Ber. 18, 1243, 1248.
[5]) Claus, Journ. pr. Ch. 53, 390.
[6]) Ber. 18, 73, 2883; 19, 1131.

sprechenden Amidonaphtoesäuren reduziert wurden. Die 1-8- (peri-) Amidonaphtoesäure spaltet leicht Wasser ab und gibt ein inneres Anhydrid, das Naphtostyril, so benannt nach Analogie mit dem inneren Anhydrid der ortho-Amidozimmtsäure, dem Carbostyril.



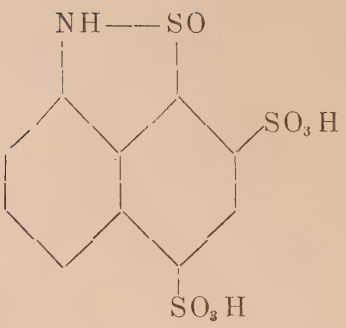
Ferner hat Ekstrand durch Verkochen der 1-8-Diazonaphtoesäure die 1-8-Oxynaphtoesäure dargestellt, die wie Amidonaphtoesäure leicht ein inneres Anhydrid bildet:



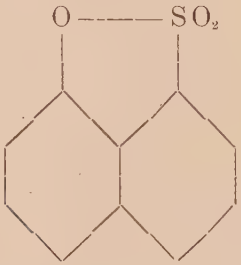
welches als γ-Lakton zu betrachten ist. Die diesen Körpern entsprechenden Chinolinderivate sind nun, wie ich gefunden habe, ebenfalls existenzfähig.

Aehnlich wie diese Verbindung bilden auch Derivate der 1-8-Naphtylaminsulfosäure innere Anhydride, die sogenannten Naphtsultame, z. B. 1-8-Naphtsultam-2-4-Disulfosäure [1])

[1]) Ber. 27, 2137.

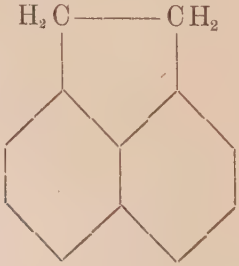


erner gibt die aus der 1-8-Naphtylaminsulfosäure durch Zersetzen ihrer Diazoverbindung entstehende 1-8-Naphtholsulfosäure eine laktonähnliche Verbindung das sogenannte Naphtsulton.[1])



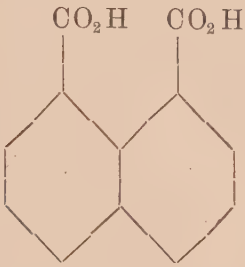
welches durch heisse Alkalien wieder zu Salzen der 1-8-Naphtolsulfosäure aufgespalten wird.

Ein weiteres eigentümliches peri-Derivat des Naphtalins ist das Acenaphten

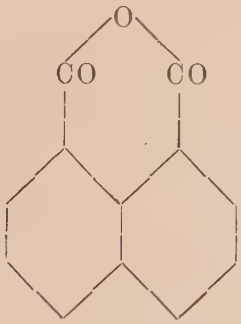


[1]) Ber. 20, 3162.

welches aus α-Bromäthylnaphtalin durch Einwirkung von alkoholischem Kali entsteht.[1]) Durch Oxydation dieses Körpers mit Bichromat und Schwefelsäure entsteht Naphtalsäure, 1-8-Naphtalindicarbonsäure,[2])



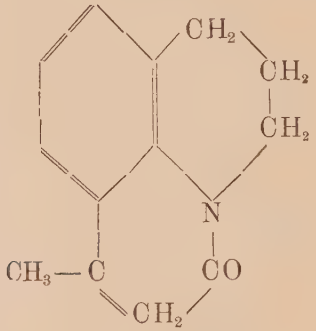
welche als Peri-Derivat des Naphtalins ähnlich der Phtalsäure ein Anhydrid gibt, das Naphtalsäure-Anhydrid.



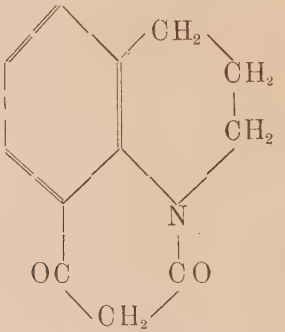
Wie man das Naphtalin und das Chinolin als Kombinationen von zwei cyklischen Verbindungen ansieht, so kann man diese Verbindungen gewissermassen als Kombinationen von drei cyklischen Kernen auffassen. Aehnlich wie diese Körper nun sind auch die im folgenden erwähnten Körper als tricyklische Systeme anzusehen.

[1]) Berthelot und Bardy, Annalen 166, 135.
[2]) Behr und van Dorp, Ann. 172, 266.

Durch Einwirkung von Acetessigester auf Tetrahydrochinolin erhielt Reissert[1]) eine tricyklische Verbindung, das von ihm so genannte α_1-Keto-γ_1-methyljulolin.

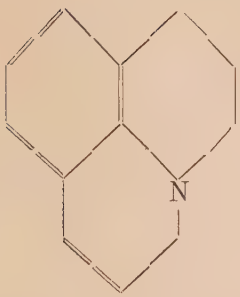


Ferner erhielt Pinkus[2]) durch Einwirkung von Malonester auf Tetrahydrochinolin das Diketojulolidin

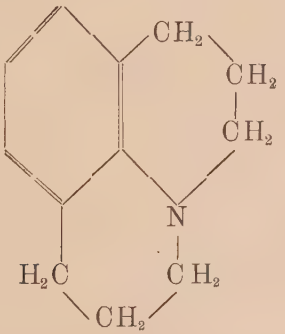


Beide Verbindungen sind Derivate einer hypothetischen Stammsubstanz, des von Reissert sogenannten Julols, einer sauerstofffreien Base, welche die Kombination eines Chinolinkerns mit einem Pyridinkern darstellt, von denen der erstere zweifach und der letztere vierfach hydriert ist.

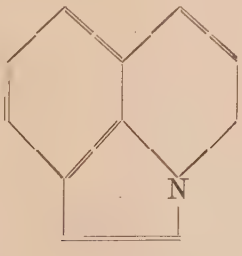
[1]) Ber. 24, 845.
[2]) Ber. 25, 2801.



Das Tetrahydrojulol oder Julolidin stellten Pinkus und Gabriel[1]) auf sehr elegante Art und Weise dar, nämlich aus Trimethylenchlorbromid mit Tetrahydrochinolin.

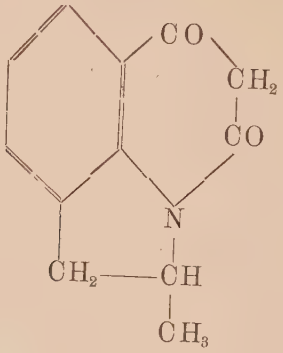


Eine dem Julol entsprechende Verbindung ist das gleichfalls hypothetische Lilol, welches aus einem zweifach hydrierten Chinolin- und einem Pyrrolkern zusammengesetzt gedacht ist.



[1]) Ber. 25, 2798.

Ein Derivat dieser hypothetischen Verbindung, das Diketomethyllilolidin wurde von Bamberger und Sternitzki[1]) aus Malonester und Dihydro-α-Methylindol dargestellt.



[1]) Ber. 26, 1298.

Der ursprüngliche Zweck der vorliegenden Untersuchung war der Vergleich von Nitrocinchoninsäuren verschiedener Herkunft. Herr Professor Koenigs fand bei seinen Versuchen, vom Lepidin ausgehend, zur Homocinchoninsäure (γ-Chinolinessigsäure) zu gelangen, zwei bromhaltige Derivate des von ihm und Busch[1]) dargestellten Nitrolepidins (vom Schmelzpunkt 126°). Beide entstanden bei der Bromierung des Nitrolepidins mit Natriumacetat in Eisessiglösung in der Wärme. Sie erwiesen sich als Dibrom- und Tribromnitrolepidin[2]) und enthielten das Brom in der Seitenkette, wie die folgenden Angaben beweisen. Beim Toluol tritt, wenn man es in der Siedehitze mit Halogen behandelt, dieses in die Seitenkette, bei gewöhnlicher Temperatur dagegen in den Kern. Beim Lepidin tritt bei der Behandlung mit Brom dieses sowohl in den Kern als auch in die Seitenkette.

Das Dibromnitrolepidin gab beim Kochen in starker Essigsäure mit Silberacetat eine bromfreie Base, die sich als Nitro-γ-chinolinaldehyd erwies. ($NO_2 . C_9 H_5 N . CHO$.) Das Tribromnitrolepidin hingegen lieferte bei entsprechender Behandlung mit Bleiacetat und Eisessig im geschlossenen Rohre eine bromfreie Säure, von welcher vermutet wurde, dass es Nitrocinchoninsäure sei. Herr Professor Koenigs übertrug mir die Aufgabe, diese Substanz eingehender zu untersuchen und zu ermitteln, ob sie mit einer durch direkte Nitrierung

[1]) Ber. 23, 2687.
[2]) Ber. 31, 2368.

der Cinchoninsäure entstehenden Nitrocinchoninsäure identisch oder davon verschieden sei. Claus und Momberger[1]) geben an, dass nach ihren Beobachtungen die Cinchoninsäure sich nicht direkt nitrieren lasse, erwähnen aber, dass Leuthäuser den Ester der Säure der Nitrierung zugänglich gefunden habe. Bei einem Versuche mit einer geringen Menge Cinchoninsäure fand Herr Professor Koenigs, dass dabei ein Nietrierungsprodukt entstehe, doch war hierbei eine genauere Untersuchung nicht möglich. Ich wiederholte den Versuch in etwas grösserem Masstabe und fand, dass bei Einwirkung von Salpeterschwefelsäure auf Cinchoninsäure thatsächlich Nitrocinchoninsäure entsteht. Auch die aus dem Tribromnitrolepidin dargestellte bromfreie Säure erwies sich bei näherer Untersuchung als Nitrocinchoninsäure, welche aber sich als verschieden von der durch direktes Nitrieren aus der Cinchoninsäure entstandenen Säure ergab.

Eine weitere wichtige Aufgabe war die Ermittelung der Stellung der Nitrogruppe in den beiden als verschieden erkannten Säuren. Dies geschah durch Abspaltung von Kohlensäure und Ueberführung in eins der bereits bekannten Nitrochinoline. Die gewöhnliche Methode der Abspaltung von Kohlensäure aus organischen Carbonsäuren durch Erhitzen mit Kalk versagte, ebenso führte die Methode der Destillation des Silbersalzes, welche Koenigs mit Erfolg vielfach bei andern Säuren angewandt hat,[2]) zu keinem Resultate. Auf Anraten des Herrn Professor Koenigs versuchte ich, die Kohlensäure durch Erhitzen mit

[1]) Journ. pr. Ch. 56, 374 f.
[2]) Ber. 24, 3589; 26, 719.

Silberpulver abzuspalten, und es gelang mir dadurch, aus der aus Cinchoninsäure dargestellten Nitrocinchoninsäure ana-Nitrochinolin zu erhalten, folglich war diese Säure ana-Nitrocinchoninsäure.

Dieselbe Methode der Kohlensäureabspaltung liess sich auch bei der aus dem Tribromnitrolepidin dargestellten Nitrocinchoninsäure anwenden. Dabei erhielt ich ortho-Nitrochinolin, woraus sich ergibt, dass diese Nitrocinchoninsäure die Nitrogruppe in der Orthostellung enthält. Folglich muss die Muttersubstanz der Säure, das von Busch und Koenigs[1]) dargestellte Nitrolepidin, als Orthoverbindung angesehen werden. In beiden Säuren befindet sich, wie ja auch zu erwarten war, die Nitrogruppe im Benzolkern des Chinolins.

Eine Nitrochinolincarbonsäure stellten bereits Doebner und v. Miller[2]) aus dem Chinaldin dar und zwar Nitro-Py-α-Chinolincarbonsäure oder Nitrochinaldinsäure. Ferner erhielt Strache[3]) bei der Oxydation von Chinoidin eine Nitrochinolincarbonsäure, die ein salzsaures Salz bildet, welches beim Sublimieren HCl und CO_2 verliert und para-Nitrochinolin gibt.

Herr Professor Koenigs und ich hatten im Frühjahr 1899 die Ergebnisse der Beobachtungen über die ana-Nitrocinchoninsäure und ihr Reduktionsprodukt in den „Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft“ veröffentlicht.[4]) Kurz darauf erhielt Herr Professor Koenigs von Herrn Professor Hoogewerff in Delft ein Schreiben, in welchem letzterer mitteilte, dass er ebenfalls über die Nitrierung der

[1]) Ber. 23, 2687.
[2]) Ber. 15, 3076.
[3]) Monatshefte 10, 645.
[4]) Ber. 32, 717 ff.

Cinchoninsäure Versuche angestellt und teilweise dieselben wie die oben erwähnten, teilweise aber auch noch einige andere Resultate bekommen habe. Ich lasse hier im wesentlichen den Inhalt des Schreibens folgen. Herr Professor Hoogewerff teilt mit, dass er beim Nitrieren der Cinchoninsäure zwei verschiedene Nitrocinchoninsäuren erhalten habe, von denen die eine, er bezeichnet sie mit „I“, jedenfalls mit der ana-Verbindung identisch sei. Diese entstände in der Hauptsache bei der Nitrierung, die andere mit „II“ bezeichnete Säure entstände nur in geringen Mengen, wenn bei gewöhnlicher Temperatur nitriert werde, bei schwachem Erwärmen des Nitrierungsgemisches entstände etwas mehr davon, in beiden Fällen bilde aber die Säure „I“ die Hauptmenge. Beide Säuren könnten durch Veresterung von einander getrennt werden, indem die Säure „II“ beim Behandeln mit Alkohol und Salzsäuregas Ester bildet, Säure „I“ dagegen nicht. Von der Säure „I“ seien das Baryum-, das Calcium- und das Kadmiumsalz dargestellt worden, ferner habe sich bei der Oxydation dieser Säure α-β-γ-Pyridintricarbonsäure ergeben. Versuche, das Chlorid, sowie die Ester der Säure darzustellen, seien fehlgeschlagen, ebensowenig habe er durch Erhitzen des Kalksalzes ein Nitrochinolin erhalten können. Die Säure „I“ sei mit Zinn und Salzsäure, sowie mit Barytwasser und Ferrosulfat reduziert worden, von dem Reduktionsprodukt sei das Pikrat dargestellt und analysiert worden. Die Säure „II“ ergab sich als identisch mit der aus dem Tribromnitrolepidin erhaltenen Säure, wie ein Vergleich des Schmelzpunktes der freien Säure sowie ihres Methylesters und ihres sonstigen Verhaltens zeigte. Herr Professor Hoogewerff war so liebenswürdig, einige Präparate seiner

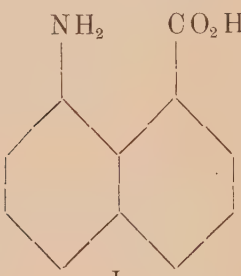
Säure „II“ zu schicken, deren Vergleich die völlige Identität mit der ortho-Nitrocinchoninsäure aus dem Tribromnitrolepidin ergab. Beim Nitrieren der Cinchoninsäure treten also ebenso wie bei der Nitrierung des Chinolins gleichzeitig ortho- und ana-Nitroderivate auf, wie auch beim Nitrieren der α-Naphtoesäure 1-5- und 1-8-Nitronaphtoesäure auftritt. Später seien die Versuche unterbrochen worden, teilte Herr Professor Hoogewerff weiter mit, und kurz darauf sei die oben erwähnte Notiz in den Berichten erschienen.

Da ich fand, dass die ortho-Nitrocinchoninsäure (aus Nitrolepidin) sich ziemlich leicht in Alkohol löste, so versuchte ich, die bei der Nitrierung der Cinchoninsäure in geringer Menge entstehende ortho-Nitrocinchoninsäure von der aus ana-Säure bestehenden Hauptmenge zu trennen, da diese sich schwer in Alkohol löst. Bei mehrmaligem Digerieren des Gemenges beider Säuren mit Alkohol in der Wärme fand ich nach dem Filtrieren und Verjagen des Lösungsmittels, dass eine geringe Menge einer Substanz in Lösung gegangen war, die nahezu den Schmelzpunkt der ortho-Nitrocinchoninsäure zeigte, während der Schmelzpunkt der zurückbleibenden ana-Nitrocinchoninsäure sich etwas erhöhte.

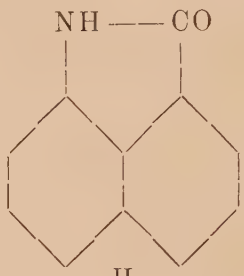
Mit Hilfe der verschiedenen Löslichkeit beider Säuren in Alkohol gelingt es, diese voneinander zu trennen.

Ein besonderes Interesse nahm das weitere Studium der ana-Nitrocinchoninsäure in Anspruch, weil dieselbe der 1-8- (peri-) Nitronaphtoesäure entspricht. Durch Reduktion der ana-Nitrocinchoninsäure mit Zinnchlorür und Salzsäure oder besser mit Schwefelammonium entsteht ana-Amidocinchoninsäure (Formel I), welche

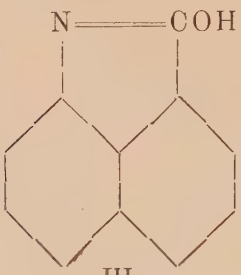
in saurer Lösung erwärmt in ihr inneres Anhydrid übergeht (Formel II oder III), welches dem Naphtostyril von Ekstrand entspricht.



I.



II.



III.

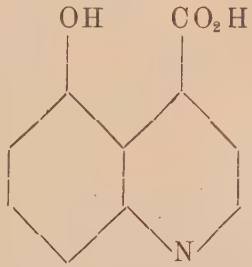
Das Anhydrid stellt gewissermassen auch ein System dreier cyklischer Verbindungen vor. Man kann es als Analogon des von v. Baeyer durch Reduktion der ortho-Nitrohydrozimmtsäure dargestellten Hydrocarbostyrils ansehen.

Aehnlich wie v. Baeyer das Hydrocarbostyril in Chinolin überführte, versuchte ich, das ana-Amidocinchoninsäureanhydrid in eine sauerstofffreie Base $C_{10} H_6 N_2$ zu verwandeln, jedoch ohne Erfolg.

In kalten Alkalien, wie Barytwasser oder Natronlauge löst sich das Anhydrid und wird daraus durch Kohlensäure unverändert wieder abgeschieden. Kocht man aber die alkalische Lösung, so wird es zu dem betreffenden Salz der ana-Amidocinchoninsäure auf-

gespalten. Durch Erwärmen der Amidosäure mit Mineralsäuren wird jedoch das Anhydrid wieder regeneriert. Ekstrand gibt an,[1]) dass das Naphtostyril, oder, wie er es erst nannte, Amidonaphtoid, sich in heisser Natronlauge löst, mit Essigsäure daraus aber unverändert wieder abgeschieden wird, während das ihm ähnliche Naphtsulton durch heisse Alkalien zu Salzen der peri-Naphtolsulfosäure aufgespalten wird.

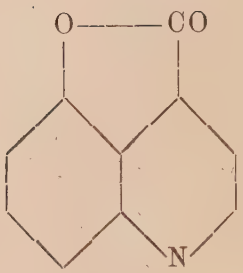
Aus der ana-Amidocinchoninsäure entsteht durch Zersetzung ihrer Diazoverbindung die ana-Oxycinchoninsäure, welche Ekstrands 1-8- (peri-) Oxynaphtonsäure entspricht[2]) und in ihrem Verhalten auch Aehnlichkeit zeigt mit der ortho-Oxyzimmtsäure (ortho-Cumarsäure).



Die ana-Oxycinchoninsäure lässt sich auch in ihr inneres Anhydrid überführen, doch nicht so leicht, wie die peri-Oxynaphtoesäure in saurer Lösung, sondern durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid bei höherer Temperatur im geschlossenen Rohr. Dieses Verhalten erinnert mehr an das der ortho-Cumarsäure, welche erst in Form ihrer Acetylverbindung in ihr inneres Anhydrid, das Cumarin,[3]) übergeht.

Das ana-Oxycinchoninsäureanhydrid, welches ein γ-Lakton vorstellt,

[1]) Ber. 18, 73, 2883.
[2]) Ber. 19, 1139.
[3]) Ber. 10, 287.



wird sehr leicht, schon durch Kochen mit Wasser, zur Oxysäure aufgespalten, beim Kochen mit Alkoholen bilden sich Ester der ana-Oxycinchoninsäure.

Weidel und Cobenzl[1]) haben durch Kalischmelze einer Sulfocinchoninsäure, in der die Stellung der Sulfogruppe unbekannt war, eine Oxysäure dargestellt. Ferner hat Weidel[2]) die m-Oxycinchoninsäure dargestellt, ebenfalls durch Kalischmelze der m-Sulfocinchoninsäure. Skraup[3]) hat aus der Chininsäure (para-Methoxycinchoninsäure) durch Einwirkung von Salzsäure die sogenannte Xanthochinsäure (para-Oxycinchoninsäure) erhalten. Merkwürdig ist noch die Bildung der α-Oxycinchoninsäure,[4]) welche Koenigs durch Kalischmelze von Cinchoninsäure erhalten hat.

Weiterhin ist es mir gelungen, das bei der Darstellung des Nitrolepidins entstehende Isomere, welches von Koenigs und Busch[5]) erwähnt, aber noch nicht weiter untersucht wurde, in etwas grösserer Menge zu bekommen und zu analysieren. Vermutlich ist es ana-Nitrolepidin, doch konnte die Stellung der Nitrogruppe nicht nachgewiesen werden, da nicht genug Substanz zur Weiterverarbeitung vorhanden war.

[1]) Monatsh. 1, 850.
[2]) Monatsh. 2, 571.
[3]) Monatsh. 2, 601.
[4]) Ber. 12, 99.
[5]) Ber. 23, 2687.

Experimenteller Teil.

Darstellung der ana-Nitrocinchoninsäure.

Zur Nitrierung der Cinchoninsäure werden je 5 g der bei 120° getrockneten Säure mit 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure vermischt und dazu unter Kühlung 15 ccm eines Gemisches von 5 Volumen reiner Schwefelsäure mit 6 Volumen rauchender Salpetersäure gegeben. Nachdem man das Reaktionsgemisch 4—5 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen hat, giesst man dasselbe in viel Wasser und stumpft die Säuren mit Natronlauge ab. Nach dem Abkühlen des sich erwärmenden Gemisches scheidet sich die Nitrosäure als ein gelbliches, feinkrystallinisches Pulver ab, welches nach dem Absaugen und Auswaschen in heisser, konzentrierter Salzsäure zum Zwecke der Reinigung gelöst wird. Durch Eingiessen in viel Wasser wird die Säure wieder ausgefällt. Sie enthält so selbst nach längerem Digerieren mit heissem Wasser noch Spuren von Salzsäure, welche sich erst bei 100° völlig entfernen lassen. Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° getrocknet.

Die Analysen hatten folgende Resultate:

0,1543 g Substanz gaben 18,00 ccm Stickstoff bei 15° und 720 mm Druck.

0,1927 g Substanz gaben 0,3861 g CO_2 und 0,0524 g H_2O.

Berechnet für $C_{10} H_6 N_2 O_4$:		Gefunden:
C	55,04 %	54,64 %
H	2,75 %	3,01 %
N	12,84 %	12,89 %.

Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen beginnt die Nitrocinchoninsäure bei 232° dunkel zu werden und schmilzt bei 275—278° unter völliger Zersetzung.

Nahm man die Nitrierung bei etwa 60—70° vor, so schied sich beim Eingiessen des Nitrierungsgemisches in Wasser eine etwas heller gefärbte Säure ab, welche den gleichen Schmelzpunkt wie die dunkler gefärbte Säure zeigte.

In Wasser und in verdünnten Säuren ist die Nitrocinchoninsäure sehr schwer löslich, desgleichen in Alkohol und in anderen indifferenten organischen Lösungsmitteln. Konzentrierte Mineralsäuren und Essigsäuren lösen sie dagegen in der Hitze leicht auf.

Die Ausbeute betrug gegen 100 Prozent der angewandten Cinchoninsäure.

Silbersalz der Nitrocinchoninsäure $C_{10} H_5 N_2 O_4 Ag$.

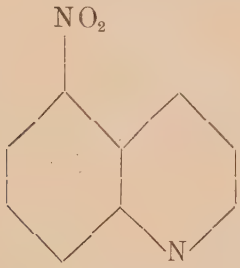
Es wurden einige Salze der Säure dargestellt. Durch Lösen der Säure in Barytwasser entsteht das Baryumsalz, welches nach Ausfällen des überschüssigen Baryts mit Kohlensäure und Einengen der filtrierten Lösung in gelben Nädelchen krystallisiert. Das schön krystallisierende Calciumsalz und das Ammoniumsalz sind ebenfalls leicht löslich in Wasser. Auf Zusatz von Silbernitrat zur Lösung des Baryumsalzes wurde daraus das Silbersalz als gelblichweisser, in Wasser und Alkohol kaum löslicher Niederschlag gefällt. Beim Erhitzen verpuffte dasselbe schwach, ebenso die anderen Salze. Infolgedessen schien es nicht ratsam, auf diese

Weise eine Silberbestimmung auszuführen, vielmehr wurde zu diesem Zwecke das Salz in Salpetersäure gelöst, gekocht und das Silber mit Salzsäure ausgefällt. Die Bestimmung des Silbers hatte folgendes Ergebnis:

0,2087 g Substanz gaben 0,0923 g Ag Cl.

Berechnet für $C_{10}H_5N_2O_4Ag$	Gefunden
Ag 33,23 %	33,28 %.

Ueberführung der Nitrocinchoninsäure in ana-Nitrochinolin.



Wird die Nitrocinchoninsäure für sich im trockenen Rohr vorsichtig erhitzt, selbst in kleinen Mengen, so verpufft sie schwach und verkohlt, wobei nur geringe Spuren eines krystallinischen Sublimats entstehen. Man gelangt also auf diesem Wege zu keinem Resultate. Auch beim Erhitzen der Säure mit Kalk, oder bei der von Koenigs[1]) angegebenen Methode der Abspaltung von Kohlensäure aus organischen Säuren, nämlich der Destillation der Silbersalze, kann man nicht zum Ziele gelangen. Wurde hingegen ein Gewichtsteil der Säure mit zehn Gewichtsteilen Silberpulver innig gemischt, und das Gemenge im trockenen Reagierrohr über der freien Flamme vorsichtig erhitzt, so erfolgte die Abspaltung der Kohlensäure ohne

[1]) Ber. 24, 3589; 26, 719.

erhebliche Verkohlung. Es setzten sich hierbei an den kälteren Teilen des Reagierrohrs gelbliche Tropfen an, die beim Erkalten zu einer weissen, faserig krystallinischen Masse erstarrten. Der Versuch wurde mit je 1 g Nitrocinchoninsäure ausgeführt. Die auf diese Weise entstehende Substanz löst sich leicht in verdünnten Säuren, in Aether und in Benzol, etwas schwerer in Ligroin und in Wasser, ist aber unlöslich in Alkalien. Das Destillationsprodukt wird mit Benzol aufgenommen, worauf das Lösungsmittel verjagt und der Rückstand zum Zwecke der Reinigung in das in kaltem Wasser schwer lösliche Nitrat übergeführt wird. Dieses Verhalten weist auf ana-Nitrochinolin hin, da dessen Nitrat in Wasser schwer löslich ist, im Gegensatz zu den Nitraten der anderen Nitrochinoline. Das Nitrat wird durch Natronlauge zersetzt, und die in Freiheit gesetzte Base mehreremale aus Ligroin umkrystallisiert. Sie zeigt den konstanten Schmelzpunkt 66°, nach längerem Stehen im Vakuum schmilzt sie bei 72°. Dies ist der Schmelzpunkt des von Claus und Kramer[1]) beschriebenen ana-Nitrochinolins. Die Elementaranalyse, welche auf Nitrochinolin stimmte, hatte folgendes Ergebnis:

0,1708 g Substanz gaben 0,3881 g CO_2 und 0,0556 g H_2O.

Berechnet für $C_9H_6N_2O_2$:	Gefunden:
C 62,07 %	61,96 %
H 3,45 %	3,62 %.

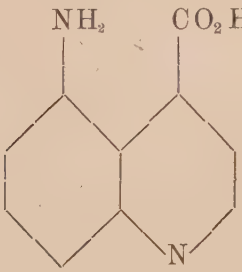
Bei der Nitrierung der Cinchoninsäure entsteht neben der hauptsächlich auftretenden ana-Nitrocinchoninsäure auch etwas ortho-Verbindung, wie

[1]) Ber. 18, 1243.

oben angeführt worden war. Diese tritt aber nur in sehr geringen Mengen auf, sodass es nicht gelungen ist, auch ortho-Nitrochinolin in dem Destillat der Säure mit Silberpulver nachzuweisen. Man kann beide Säuren dadurch trennen, dass man sie mit Alkohol digeriert. Die ortho-Verbindung löst sich leicht in Alkohol, die ana-Verbindung dagegen nur schwer. Die in Alkohol leicht lösliche Verbindung schmilzt bei 244° (reine ortho-Säure bei 247°), die schwer lösliche Verbindung bei 280° unter Zersetzung, (das Nitrierungsprodukt, welches noch ortho-Verbindung enthält, bei 275—278°, ebenfalls unter Zersetzung).

Die Methode der Abspaltung von Kohlensäure aus organischen Säuren durch Erhitzen mit Silberpulver dürfte weiterer Anwendung fähig sein. Namentlich bei Säuren, die für sich erhitzt, verkohlen und die nicht unzersetzt flüchtig sind, wird man mit Erfolg von diesem Verfahren Gebrauch machen können, und es mag wohl auch möglich sein, mit Hilfe des die Wärme vorzüglich leitenden Silberpulvers, schwer flüchtige Substanzen zu vergasen, was besonders bei Viktor Meyers Dampfdichtebestimmungsmethode von Wichtigkeit sein würde.

Reduktion der ana-Nitrocinchoninsäure zu ana-Amidocinchoninsäure.



Da die meisten Reduktionsmittel den Pyridinkern des Chinolins hydrieren, so wurde die Säure zur Reduktion der Nitrogruppe mit der berechneten Menge Zinnchlorür und konzentrierter Salzsäure erwärmt. Auf Zusatz des Zinnchlorürs zur Lösung der Säure in Salzsäure wird sofort die ganze Flüssigkeit tiefrot gefärbt. Nach längerem Stehen scheiden sich aus dem Reaktionsgemisch wenige dunkelrote Nadeln ab, die in kaltem Wasser leicht löslich sind. Man verjagt die Salzsäure, fällt das Zinn durch mehrmaliges längeres Einleiten von Schwefelwasserstoff und dampft die filtrierte Lösung ein. Es bleibt eine dunkelrote krystallinische Masse zurück, die in wenig Wasser aufgenommen und mit Natriumbikarbonat im Ueberschuss behandelt wurde. Dabei fiel das Anhydrid der ana-Amidocinchoninsäure als bräunlichgelber Niederschlag aus, der nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser bei 254—255° schmolz, nachdem er auf Thonscherben getrocknet worden war. Durch Ausziehen der Mutterlauge mit Aether konnte man noch mehr davon gewinnen. Jedoch war bei diesem Verfahren die Ausbeute schlecht, da das Schwefelzinn sehr viel organische Substanz zurückhielt. Deshalb wurde versucht, die Reduktion auf andere Weise auszuführen.

Reduktion der Nitrocinchoninsäure mit Schwefelammonium.

Die Reduktion wurde mit Schwefelammonium ausgeführt und dadurch ein bedeutend besserer Erfolg erzielt. Je 5 g Nitrocinchoninsäure werden dazu in überschüssigem Ammoniak gelöst und in diese Lösung ein lebhafter Strom Schwefelwasserstoff mehrere Stunden

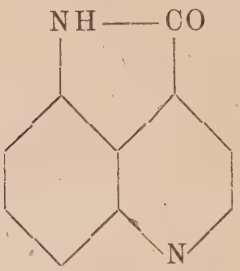
unter Erwärmung auf dem Wasserbade eingeleitet. Dabei muss dafür gesorgt werden, dass immer Ammoniak im Ueberschuss vorhanden ist. Hierauf wird die abgekühlte Lösung, die das Ammoniumsalz der ana-Amidocinchoninsäure enthält, mit Salzsäure versetzt und von dem sich abscheidenden Schwefel abfiltriert. Das Filtrat wird mit 2 Volumen Salzsäure und 1 Volumen Wasser versetzt und damit einige Stunden am Rückflusskühler gekocht, um die entstandene Amidocinchoninsäure vollkommen in ihr inneres Anhydrid überzuführen. Darauf wird zur Trockne verdampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, von einer geringen Ausscheidung abfiltriert, und das Filtrat mit festem, überschüssigem Ammoniumkarbonat versetzt. Nach einiger Zeit scheidet sich die Base als braungelber Niederschlag ab, der durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Sprit gereinigt wird. Der alkalischen, dunkelbraun gefärbten Mutterlauge kann man durch mehrfaches Ausschütteln mit Essigester noch etwas von der Substanz entziehen. Die Ausbeute an reinem Anhydrid beträgt etwas über 50% der angewandten Nitrocinchoninsäure. Der Schmelzpunkt der gereinigten und getrockneten Substanz liegt bei 254—255°, es ist derselbe, wie der des durch Reduktion mit Zinnchlorür entstandenen Produktes. Das Anhydrid bildet beim Umkrystallisieren aus Sprit 1—2 mm lange orangefarbige, glänzende Nadeln, während es sich aus heissem Wasser in feinen gelben seidenglänzenden Nädelchen abscheidet. Die Substanz erwies sich als vollkommen schwefelfrei. Sie wurde zur Analyse bei 110° getrocknet. Die Analysen hatten folgende Ergebnisse:

0,2520 g Substanz gaben 0,6524 g CO_2 und 0,0858 g H_2O.

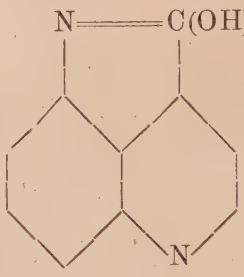
0,2028 g Substanz gaben 30,1 ccm Stickstoff bei 14° und 719 mm Druck.

Berechnet für $C_{10}H_6N_2O$:	Gefunden:
C 70,59 %	70,61 %
H 3,53 %	3,78 %
N 16,47 %	16,51 %.

Es ist unentschieden, ob dem Anhydrid die Lactam- oder Lactimformel zukommt, ähnlich wie man



Lactamformel.



Lactimformel.

dem Carbostyril je nach seinen Reaktionen bald die eine und bald die andere Formel zuschreiben kann.

Das Anhydrid ist in Wasser und in Benzol schwer, in Alkohol, Aether und Essigester leichter löslich. In Alkalien löst es sich in der Kälte mit roter Farbe und scheidet sich beim Einleiten von Kohlensäure daraus wieder ab. Kocht man aber die alkalische Lösung, so schlägt die rote Farbe in Gelb um, und man kann das Anhydrid durch Einleiten von Kohlensäure nicht wieder gewinnen, dasselbe ist zum Alkalisalz der ana-Amidocinchoninsäure aufgespalten worden.

Aufspaltung des Anhydrids zur ana-Amidocinchoninsäure.

Man löst das Anhydrid in überschüssigem Barytwasser und kocht ungefähr eine Stunde am Rückfluss-

kühler, wobei die rote Farbe der Lösung allmählich in Gelb übergeht. Der überschüssige Baryt wird mit Kohlensäure ausgefällt, vom abgeschiedenen Baryumkarbonat abfiltriert und das Filtrat eingeengt, woraus sich auf Zusatz von absolutem Alkohol das Baryumsalz als feinkrystallinischer Niederschlag ausschied. Versetzt man dessen wässerige Lösung mit Silbernitrat, so scheidet sich daraus das Silbersalz als flockiger, gelber Niederschlag, der nach dem Filtrieren und Auswaschen bei 110° getrocknet wird (im Toluolbad). Das Silbersalz zersetzt sich beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen bei 229°.

Analysen:

0,2624 g Substanz gaben 0,3869 g CO_2 und 0,0625 g H_2O.

0,2513 g Substanz gaben 0,0922 g Ag.

0,3086 g „ „ 0,1133 g Ag.

Berechnet für $C_{10}H_7N_2O_2Ag$:		Gefunden:
C	40,68 %	40,49 %
H	2,37 %	2,64 %
Ag	36,61 %	36,69 % 36,71 %.

Die zweite Silberbestimmung wurde mit einem Präparat anderer Darstellung ausgeführt.

Die freie ana-Amidocinchoninsäure.

Das Silbersalz wird in Wasser aufgeschlämmt und unter Erwärmen auf dem Wasserbade so lange mit Schwefelwasserstoff behandelt, bis das gesamte Silber sich als Schwefelsilber abgeschieden hat. Die farblose Flüssigkeit wird dabei tiefrot. Dann wird in der Wärme rasch filtriert, worauf sich beim Erkalten aus dem Filtrat die freie Säure ausscheidet. Sie bildet

schöne glänzende dunkelrote Nadeln, die in Alkohol und in Benzol sehr schwer, dagegen in heissem Wasser leicht löslich sind. Aus diesem werden sie umkrystallisiert und zeigen nach dem Trocknen bei 110° den Schmelzpunkt 248°, wobei Zersetzung eintritt. Erwärmt man eine grössere Menge der Säure im trockenen Rohr über diese Temperatur, so spaltet diese Wasser ab, und es sublimieren gelbe Nadeln, die den Schmelzpunkt des Anhydrids, 254—255°, zeigen. Beim Erwärmen der Säure über ihren Schmelzpunkt also wird das Anhydrid zurückgebildet.

Analyse:

0,1670 g Substanz gaben 0,3897 g CO_2 und 0,0690 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_8N_2O_2$:	Gefunden:
C 63,83%	63,71%
H 4,25%	4,59%.

Salze des ana-Amidocinchoninsäure-Anhydrids.

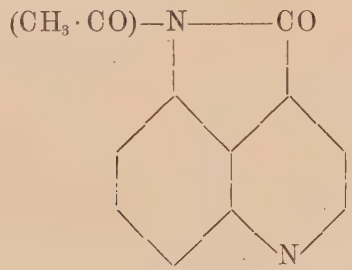
Das bereits erwähnte salzsaure Salz bildet dunkelrote, in Wasser leicht lösliche Nadeln. Es schmilzt bei 282° unter Zersetzung. Setzt man zu seiner wässerigen Lösung freie Salzsäure und Goldchloridlösung, so scheidet sich die Golddoppelverbindung des Anhydrids in prächtigen dunkelroten Kryställchen aus, die bei 244° schmelzen. Die Platindoppelverbindung entsteht auf ähnliche Weise durch Versetzen der Lösung des salzsauren Salzes des Anhydrids mit Salzsäure und Platinchlorid, doch ist sie etwas leichter löslich als die Golddoppelverbindung und scheidet sich erst nach einiger Zeit in dunkelvioletten Krystallen ab, die bei 280° noch nicht schmelzen.

0.1580 g der Platindoppelverbindung geben 0,0407 g Pt.

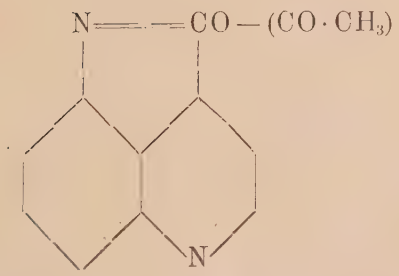
Berechnet für $C_{20}H_{14}N_4N_2Cl_6Pt$: Gefunden:
Pt 26,19 % 25,76 %.

Eine alkoholische Lösung von Pikrinsäure gibt nach einiger Zeit in einer alkoholischen Lösung des Anhydrids einen Niederschlag von dunkelroten, bläulich schimmernden Krystallen des Pikrats, die nach dem Trocknen bei 110° den Schmelzpunkt 237° zeigen. Eine gleichzeitige Schmelzpunktsbestimmung des von Herrn Professor Hoogewerff dargestellten Pikrats ergab denselben Schmelzpunkt.

Das Acetylderivat des ana-Amidocinchoninsäure-anhydrids.



oder



Zur genaueren Charakterisierung des Anhydrids wurde dessen Acetylverbindung dargestellt. Das Anhydrid wird in überschüssigem Essigsäureanhydrid gelöst und zwei Stunden im Oelbad gekocht. Das

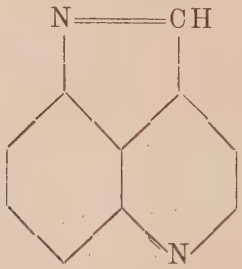
dunkelgelbe flüssige Reaktionsprodukt wird in viel Wasser gegossen und damit geschüttelt, worauf sich die Acetylverbindung als gelbe, scheinbar amorphe Masse abscheidet. Dieselbe wird in Essigester gelöst und die Lösung mit wässerigem Ammoniumkarbonat geschüttelt, um etwa gebildetes essigsaures Salz des Anhydrids zu entfernen. Dann wird rasch abgehoben und nach dem Auswaschen und Trocknen der Lösung mit Natriumsulfat der Essigester abdestilliert. Der Rückstand krystallisiert aus Essigester in feinen hellorangefarbigen Nadeln, die bei 191—192° schmelzen.

Analyse:

0,1711 g Substanz geben 0,4249 g CO_2 und 0,0616 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_8N_2O_2$:	Gefunden:
C 67,92%	67,67%
H 3,70%	3,97%.

Versuch zur Ueberführung des ana-Amidocinchoninsäureanhydrids in eine sauerstofffreie Base $C_{10}H_6N_2$.



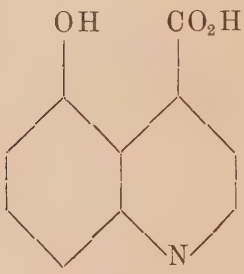
Es wurde versucht, das Anhydrid direkt mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor zu reduzieren. Zu diesem Zweck wurden 0,3 g Anhydrid mit 0,6 g rotem Phosphor und 4 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure im Einschmelzrohr acht Stunden auf 140° erhitzt.

Beim Oeffnen des Rohres ist kein Druck vorhanden. Der Rohrinhalt wurde mit Wasser verdünnt, etwas eingeengt und zur Lösung des Jods mit schwefliger Säure versetzt. Nach Zusatz von festem Bikarbonat bis zur alkalischen Reaktion wurde die Flüssigkeit mit Essigester extrahiert und das Lösungsmittel verdunstet. Dabei blieb eine geringe Menge einer gelben Substanz, wie es schien, unverändertes Anhydrid zurück. Die alkalische, mit Essigester ausgezogene Lösung schied bei längerem Stehen eine harzige dunkle Substanz aus, die nicht zum Krystallisieren zu bringen war.

Da auf diese Weise ein Erfolg nicht zu erzielen war, so wurde versucht, erst das Anhydrid mit Phosphorchloriden zu behandeln, und dann das entstehende Chlorid mit Jodwasserstoff und Phosphor zu reduzieren. Es wurden zu diesem Zwecke 0,3 g Anhydrid mit 3 g Phosphoroxychlorid verrieben und fünf Minuten im Oelbade auf 140° erwärmt. Das Reaktionsgemisch entwickelt reichlich Salzsäure, wird aber bald tiefschwarz und harzig. Ein ähnlicher Versuch mit Phosphorpentachlorid ergab gleichfalls ein durchaus negatives Resultat. Anscheinend lässt sich das Anhydrid nicht in das Chlorid überführen, wenigstens nicht auf diese Weise.

Versuche, das Anhydrid mit Natrium und Aethylalkohol zu reduzieren, oder die sauerstofffreie Base durch Destillation des Anhydrids mit Zinkstaub darzustellen, schlugen gleichfalls fehl. Deshalb wurden diese Versuche eingestellt. Es ist möglich, dass die sauerstofffreie Base nicht, oder nur in hydriertem Zustande existenzfähig ist, so ist ja auch das Julol und das Lilol noch nicht dargestellt worden, während Jululidin, das hydrierte Julol, bekannt ist.

Darstellung der ana-Oxycinchoninsäure aus ana-Amidocinchoninsäure.



Je 1 g Anhydrid werden durch Kochen mit überschüssiger Natronlauge aufgespalten, worauf das entstehende Natriumsalz der ana-Amidocinchoninsäure diazotiert wird. Man gibt die berechnete Menge (ungefähr 0,4 g) Natriumnitrit dazu und giesst die gekühlte Lösung in überschüssige Salzsäure. Die entstandene Diazolösung wird jetzt durch Kochen zersetzt und zur Entfernung der Salzsäure auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Der dunkelbraune Rückstand wird mit wenig kaltem Wasser aufgenommen, wobei das entstandene Chlornatrium gelöst wird, die Oxysäure aber zum grössten Teile ungelöst bleibt. Hierauf wird die Lösung rasch filtriert. Auf dem Filter bleibt die Oxysäure als dunkelbraune krystallinische Masse, die beim Umkrystallisieren aus Wasser in braungelben, glänzenden Nadeln krystallisiert, die sich in Alkohol und Benzol ziemlich schwer lösen. Der Schmelzpunkt liegt ungefähr bei 271°, er lässt sich nicht ganz genau bestimmen, da die Substanz sich schon vorher ziemlich stark schwärzt. Erhitzt man weiter, so tritt Zersetzung ein, hierbei entsteht aber nicht, wie bei der Amidosäure, das

Anhydrid. Die freie ana-Oxycinchoninsäure gibt in wässeriger Lösung mit verdünnter Eisenchloridlösung eine grünlich-braune Färbung.

Ergebnisse der Analysen:

0,1946 g gaben 0,4525 g CO_2 und 0,0705 g H_2O.

0,1695 g gaben 11,2 ccm Stickstoff bei 17° und 724 mm Druck.

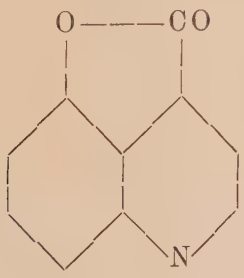
Berechnet für $C_{10}H_7NO_3$		Gefunden:
C	63,49%	63,41%
H	3,70%	4,00%
N	7,41%	7,31%.

Salze der Oxysäure.

Das Bleisalz entsteht aus dem wasserlöslichen Barytsalz durch Versetzen desselben mit Bleiacetat als feinkrystallinischer Niederschlag, der sich in heissem Wasser löst und beim Abkühlen sich wieder daraus abscheidet.

Das Silbersalz, sowie das Merkuro- und das Merkurisalz fallen aus der Lösung des Barytsalzes, wenn man diese mit den betreffenden Nitraten versetzt, ersteres als rötlichgelber, die letzteren als weisslichgelbe flockige Niederschläge, die sich beim Erwärmen in wässeriger Lösung schwärzen.

Ueberführung der ana-Oxycinchoninsäure in ihr inneres Anhydrid. (γ-Lakton.)



Bei verschiedenen Versuchen, die ana-Oxycinchoninsäure, wie die ana-Amidocinchoninsäure durch Kochen mit konzentrierter Salzsäure in ihr inneres Anhydrid überzuführen, zeigte sich, dass die freie Säure unverändert wieder abgeschieden wurde. Ebensowenig Erfolg hatte ein Versuch, das Lakton durch längeres Erwärmen mit Acetylchlorid aus der Säure darzustellen. Deshalb wurde versucht, die Wasserabspaltung mittels Essigsäureanhydrid bei höherer Temperatur durchzuführen. Zu diesem Zwecke wurde je 1 g reine Oxysäure vom Schmelzpunkt 271—272° mit je 12 ccm Essigsäure-Anhydrid sechs Stunden im geschlossenen Rohre auf 170° erwärmt. Beim Oeffnen des Rohres zeigte sich kein Druck. Die dunkel gefärbte Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft und der Rückstand mit warmem Benzol aufgenommen, in welchem derselbe sich leicht löste. Von ungelöst bleibenden kohligen Resten wurde abfiltriert und die Lösung zur Entfernung von etwa noch unveränderter Oxysäure oder vielleicht entstandener Acetyl-ana-Oxycinchoninsäure mit verdünnter kalter Sodalösung geschüttelt. Dann wird die Benzollösung mehrere Male mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nachdem man fünf bis zehn Minuten zur Entfernung färbender Bestandteile mit Tierkohle gekocht hat, wird das Benzol abdestilliert und der Rückstand dreimal aus hochsiedendem Ligroin umkrystallisiert, worauf er den konstanten Schmelzpunkt 143—144° zeigt. Der Körper bildet feine, hellgelbe Krystalle. Die Analyse stimmt auf das Lakton.

0,1496 g Substanz geben 0,3860 g CO_2 und 0,0456 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_5NO_2$:	Gefunden:
C 70,18%	70,36%
H 2,93%	3,39%.

Durch Kochen mit Natronlauge wird das Lakton zum Natriumsalz der Oxysäure aufgespalten, wie das Amidosäureanhydrid zur Amidosäure. Aber auch schon durch Kochen des Laktons mit Wasser entsteht die Oxysäure, während das Amidosäure-Anhydrid gegen Wasser (und auch gegen Alkohol) beständig ist.

Darstellung des ana-Oxycinchoninsäureaethylesters aus dem Lakton.

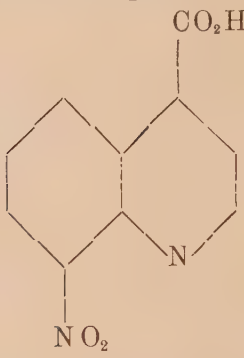
Wird das Lakton mit Alkoholen gekocht, so entstehen daraus die Ester der ana-Oxycinchoninsäure. Man löst eine Probe des Laktons in absolutem Alkohol auf und kocht, damit die Aufspaltung vollständig wird, eine Stunde auf dem Wasserbade am Rückflusskühler. Dann wird der Alkohol verjagt und der zurückbleibende Ester aus Benzol oder aus Wasser umkrystallisiert, aus denen er als gelblich weisses Pulver vom Schmelzpunkt 149° krystallinisch sich abscheidet. Beim Umkrystallisieren aus Wasser tritt noch keine Verseifung ein.

0,1575 g Substanz geben 0,3819 CO_2 und 0,0749 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{11}NO_3$:	Gefunden:
C 66,32%	66,12%
H 5,07%	5,28%.

Der auf gleiche Weise dargestellte, ähnlich aussehende Methylester zeigte den Schmelzpunkt 187—188°.

Darstellung der ortho-Nitrocinchoninsäure aus Nitrolepidin.



Das Nitrolepidin vom Schmelzpunkt 126° wird in der von Koenigs [1]) angegebenen Weise in Tribromnitrolepidin übergeführt, indem man je 1 g in 20 ccm Eisessig löst, dazu 6 g geschmolzenes und gepulvertes Natriumacetat gibt und zu der kochenden Lösung 4 g Brom in 20 ccm Eisessig zutropfen lässt. Ein Ueberschuss an Brom muss vermieden werden. Nach einer Viertelstunde lässt man das Gemisch erkalten, und giesst es unter Kühlung in Wasser. Es fallen hellgelbe Flocken aus, die zur Entfernung von Spuren von Brom mit viel Wasser ausgewaschen werden. Nach dem Trocknen auf Thon wird die gesamte Substanz mit möglichst wenig Benzol aufgenommen und die Benzollösung, nachdem man von einem ungelöst bleibenden Rückstande filtriert hat, mit Ligroin versetzt. Dabei scheidet sich das Tribromderivat in nahezu farblosen Krystallen aus, die bei 160° schmelzen. Aus 1 g Nitrolepidin erhält man ungefähr 1,6 g reines Tribromnitrolepidin.

Zur Ueberführung dieses Körpers in Nitrocinchoninsäure erhitzt man je 1 g davon mit mehr als der

[1]) Ber. 31, 2369.

doppelten berechneten Menge Bleiacetat (3 g) und 15 ccm Eisessig 7 Stunden im geschlossenen Rohr auf 170°. Beim Oeffnen des Rohres ist kein Druck vorhanden. Der Rohrinhalt wird von dem entstandenen Bromblei abfiltriert, das Filtrat mit Wasser verdünnt und mit Aether ausgezogen. Die aetherische Lösung wird mit Wasser einige Male gewaschen, um die Essigsäure zu entfernen und dann mit Soda ausgeschüttelt. Die Soda nimmt die auf diese Weise entstandene Nitrocinchoninsäure auf, während noch unverändertes Tribromnitrolepidin im Aether zurückbleibt. Sodann wird die alkalische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure im Ueberschuss versetzt und die saure Lösung wieder ausgeäthert, wobei die freie Nitrocinchoninsäure in den Aether geht. Die aetherische Lösung wird mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, worauf der Aether abdestilliert wird. Die Säure bleibt in gelben Nädelchen zurück, die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Sprit den konstanten Schmelzpunkt 247° zeigen.

Analyse:

0,1486 g Substanz gaben 0,2990 g CO_2 und 0,0409 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_6N_2O_4$:	Gefunden:
C 55,04 %	54,91 %
H 2,75 %	2,96 %.

Die Analyse stimmt also auf Nitrocinchoninsäure. Diese lässt sich ferner darstellen, indem man den Nitro-γ-chinolinaldehyd[1]) mit ammoniakalischer Silberoxydlösung oxydiert. Die Ausbeute ist aber nicht so gut wie bei dem eben angegebenen Verfahren, bei welchem 1 g Tribromnitrolepidin etwa 0,4 g reine Säure gibt.

[1]) Koenigs, Ber. 31, 2369.

Die Säure erwies sich als identisch mit der Nitrocinchoninsäure „II“ von Hoogewerff, da beide Präparate gleichzeitig bei derselben Temperatur schmelzen.

Nachweis der Stellung der Nitrogruppe in der aus Nitrolepidin dargestellten Nitrocinchoninsäure.

0,3 g Nitrocinchoninsäure (Schmelzpunkt 247°) werden mit der zehnfachen Menge Silberpulver innig gemischt und in einem trocknen Reagierrohr mit aufgesetztem Luftkühler über freier Flamme sorgfältig erhitzt. Es setzen sich an den kälteren Teilen des Reagierrohrs gelbliche Tropfen an, die beim Erkalten krystallinisch erstarren. Man nimmt die krystallinische Masse in Benzol auf, filtriert vom Silberpulver ab und schüttelt die Lösung mit Soda aus, um etwa unveränderte Säure zu entfernen. Nach dem Verjagen des Benzols wird der nahezu farblose, krystallinische Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert, er zeigt den Schmelzpunkt 88_0, denselben wie das von Koenigs dargestellte ortho-Nitrochinolin.

Es enthält also die Nitrocinchoninsäure vom Schmelzpunkt 247_0 die Nitrogruppe in der ortho-Stellung, also ist auch das Nitrolepidin, aus dem sie dargestellt wurde, als ortho-Nitrolepidin zu bezeichnen. Demnach dürfte auch Hoogewerffs Säure „II“ als ortho-Nitrochinchoninsäure zu betrachten sein.

Methylester der ortho-Nitrocinchoninsäure.

Der Methylester wurde dargestellt, um ihn mit dem Methylester von Hoogewerffs Nitrocinchoninsäure „II“ zu vergleichen. Zu diesem Zwecke wurden 0,5 g ortho-Nitrocinchoninsäure in viel überschüssigem Methylalkohol aufgelöst und in diese Lösung drei

Stunden lang trockenes Chlorwasserstoffgas unter Erwärmen auf dem Wasserbade eingeleitet. Hierauf wird der Methylalkohol zum grössten Teile abdestilliert und die konzentrierte Lösung in der Kälte mit verdünnter Sodalösung versetzt, um den mit Salzsäure verbundenen basischen Ester in Freiheit zu setzen und eventuell noch unveränderte Nitrocinchoninsäure zu binden. Dann wird die gesamte Flüssigkeit mit Aether ausgezogen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der Aether abdestilliert. Der aus Methylalkohol umkrystallisierte Rückstand zeigt den Schmelzpunkt 141—142° und erweist sich als identisch mit dem Methylester der Hoogewerff'schen Nitrocinchoninsäure „II".

ana- (?) Nitrolepidin.

Löst man das bei der Nitrierung des Lepidins entstehende Produkt in Benzol, so fällt beim Versetzen der Lösung mit Ligroin ortho-Nitrolepidin heraus, während ein diesem isomerer Körper in der Lösung bleibt. Nach dem Verjagen des Benzols und des Ligroins bleibt eine fast farblose krystallinische Masse zurück, die selbst nach mehrmaligem Umkrystallisieren nicht sehr scharf bei 114—115° schmilzt. Aus hochsiedendem Ligroin krystallisiert die Substanz in sehr schönen weissen Nadeln, die nach einiger Zeit eine gelbliche Färbung annehmen.

0,1934 g Substanz gaben 0,4485 g CO_2 und 0,0786 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_8N_2O_2$:	Gefunden:
C 63,83%	63,29%
H 4,25%	4,55%.

Wahrscheinlich enthält diese Substanz etwas Nitrochinolin, da das angewandte Lepidin nicht ganz frei von Chinolin ist.